

Universitätsspital, Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

Betreuung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Christlieb Haller

Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

D-Dimere in der internistischen Notfalldiagnostik

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Désirée Abgottspon (Matrikelnummer, 11-747-094)

2016

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Liste der verwendeten Abkürzungen	4
3. Einleitung.....	5
4. Material und Methoden	9
4.1. Setting	9
4.2. Patienten	9
4.3. Definitionen	9
4.4. Labor	10
4.5. Statistik	10
4.6. Ethik	10
5. Resultate.....	11
5.1. Patientencharakteristika	11
5.1.1 Geschlecht	11
5.1.2 Alter	11
5.1.3 D-Dimer-Konzentration	13
5.1.4 Anzahl normaler und pathologischer Testergebnisse	15
6. Diskussion.....	18
6.1. Hauptergebnisse	18
6.1.1 Altersabhängigkeit	18
6.1.2 Verhältnis normaler versus pathologischer Ergebnisse	19
6.1.3 Geschlechterverhältnis	21
6.2. Stärken und Limitationen der Studie	22
7. Danksagung	24
8. Literaturverzeichnis	25
9. Lebenslauf	28
10. Erklärung	29

1. Zusammenfassung

Einleitung: D-Dimere sind Degradationsprodukte des quervernetzten Fibrins und treten während der Fibrinolyse vermehrt im Blut auf. Eine Erhöhung der D-Dimere im Blut ist Zeichen einer Gerinnungsaktivierung, da Blutgerinnung und Fibrinolyse im Gleichgewicht stehen. Die Bestimmung der D-Dimere spielt in der internistischen Notfalldiagnostik bei Verdacht auf eine venöse Thromboembolie neben bildgebenden Methoden seit Jahren eine wichtige Rolle. Aufgrund der geringen Spezifität eines pathologischen D-Dimer-Testergebnisses sowie einer mit dem Alter zunehmenden Konzentration wurde der praktische klinische Nutzen des D-Dimer-Tests immer wieder kontrovers diskutiert. Inzwischen gibt es jedoch einschlägige Leitlinien für den Einsatz des D-Dimer-Tests, gegebenenfalls mit einem alters-adjustierten Schwellenwert. Diese Arbeit analysiert retrospektiv den Einsatz des D-Dimer-Tests in der internistischen Notfallstation des Universitätsspitals Zürich.

Methoden: Deskriptive statistische Analyse aller D-Dimer-Testergebnisse, die im Jahr 2013 auf der internistischen Notfalleinheit des Universitätsspitals Zürich erhoben wurden. Die Daten wurden in anonymisierter Form als Excel-Sheet vom Hämostaselabor des Universitätsspitals Zürich zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse: Im Jahr 2013 wurden 2397 D-Dimer-Messungen vom internistischen Notfall des Universitätsspitals Zürich veranlasst. Die mediane Konzentration der D-Dimere im Blut steigt mit zunehmendem Alter an: Bis zum Alter von 50 Jahren nimmt die Konzentration relativ konstant zu, ab 50 Jahren ist eine deutliche Zunahme ersichtlich. Insgesamt lagen 48.5% der Testergebnisse im Normbereich und 51.5% der Ergebnisse ausserhalb des Normbereichs. Bei den Patienten über 50 Jahren waren bei Einsatz des üblichen Cut-off-Wertes von <0.5 mg/l 33.3% der Ergebnisse normal und 66.7% pathologisch. Bei Verwendung des alters-adjustierten Cut-offs (Alter $\times 10$ = ‚Cut-off-D-Dimer-Konzentration‘ im $\mu\text{g/l}$) lagen 48.1% der Resultate im Normbereich und 51.9% waren pathologisch erhöht.

Schlussfolgerungen: Mit zunehmendem Alter steigt die D-Dimer-Konzentration im Blut an. Dieser Effekt tritt besonders bei Personen ab 50 Jahren auf und steht im Einklang mit der Literatur. Die vorliegenden Befunde unterstützen den Vorschlag, ab dem 50. Lebensjahr einen alters-adjustierten Cut-off-Wert für den klinischen Einsatz des D-Dimer-Tests zu wählen.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

DIC:	Disseminierte intravasale Gerinnung
ELFA:	Enzyme-linked fluorescent assay
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assay
FEU:	Fibrinogen equivalent units
JAMA:	The Journal of the American Medical Association
USZ:	Universitätsspital Zürich
VTE:	Venöse Thromboembolie
WBA:	Whole Blood Agglutination

3. Einleitung

Die Bestimmung der D-Dimere wird seit vielen Jahren in der Klinik durchgeführt. Bereits vor 40 Jahren wurden die Grundlagen für den Nachweis des D-Dimer-Antigens gelegt (1). In den 1980er Jahren wurden die monoklonalen Antikörper zum Nachweis des D-Dimer-Antigens entwickelt und seither sind D-Dimere Bestandteile des Analyseprogramms fast aller medizinischer Laboratorien (2). D-Dimere sind Fibrinospaltprodukte, die bei Fibrinolyse durch proteolytische Spaltung des quervernetzten Fibrins durch die Protease Plasmin entstehen. Sie bestehen aus zwei kovalent gebundenen D-Domänen. Unabhängig von der Grösse der Fragmente wird der Begriff ‚D-Dimer‘ heute synonym für alle quervernetzten plasminbedingten Fibrinospaltprodukte verwendet (2). Wegen des physiologischen Gleichgewichtes zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse deutet eine erhöhte Konzentration von D-Dimeren im Blut auf eine aktive Fibrinolyse, bzw. eine Gerinnungsaktivierung hin. Dementsprechend finden sich vermehrt D-Dimere im Blut bei thromboembolischen Prozessen, Sepsis (3), hämatologischen Erkrankungen, die mit einer Hyperfibrinolyse einhergehen, Gefässdissektionen (4), aber auch physiologisch im Rahmen der (postoperativen) Wundheilung (5).

Es sind verschiedene Tests zur Bestimmung der D-Dimere auf dem Markt. Der Nachweis erfolgt entweder im Citratplasma oder im Heparinplasma (2, 6, 7). Verfügbare Methoden sind Latex-verstärkte photometrische Immunoassays, Enzymimmunoassays (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), automatisierte Systeme (Enzyme-Linked Fluorescent Assay, ELFA) und Whole Blood Agglutination (WBA). Bei allen Methoden werden monoklonale Antikörper eingesetzt, die Epitope auf den D-Dimer-Molekülen erkennen. Daraus resultieren Antigen-Antikörper-Komplexe, die entweder durch verschiedene Agglutinationstechniken oder durch ELISA-Methoden nachgewiesen werden (8). Die verschiedenen Tests und Methoden unterscheiden sich bezüglich Sensitivität und Spezifität. Um ein diagnostisches Testverfahren zu beurteilen, sind die beiden Begriffe Sensitivität und Spezifität von grosser Bedeutung. Unter dem Begriff Sensitivität fasst man den Prozentsatz an Patienten zusammen, bei welchen durch Anwendung des Testes die Krankheit auch tatsächlich diagnostiziert wird (d.h. die Rate an richtig-positiven Testergebnissen). Die Spezifität beschreibt den Anteil an gesunden Patienten, die durch Einsatz des Testes auch tatsächlich als gesund erkannt werden (d.h. die Rate an richtig-negativen Testergebnissen). Ein guter D-Dimer-Test muss eine

hohe Sensitivität haben, um eine venöse Thromboembolie (VTE) zuverlässig auszuschliessen, da die Mortalität einer Lungenembolie hoch ist (9). Gleichzeitig soll auch die Spezifität möglichst hoch sein, um so unnötige, teure und invasive weiterführende Untersuchungen und eine potentiell gefährliche Antikoagulation zu verhindern (10). In unserem Zentrum wird der Test mini VIDAS® von bioMérieux eingesetzt. Es handelt sich dabei um einen Enzyme-Linked Fluorescent Assay, der innerhalb von 20 Minuten Resultate liefert. Der mini VIDAS® zeigt eine Sensitivität von 96–97% und eine Spezifität von 41–44% (11). Kombiniert mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit (bestimmt durch den Wells Score oder den Revised Geneva Score) kann er bei einem normwertigen Ausfall eine VTE in 99.9% ausschliessen (12).

Der direkte numerische Vergleich verschiedener D-Dimer-Bestimmungen ist problematisch, da die unterschiedlichen Testsysteme keine standardisierten Ergebnisse liefern: Das D-Dimer-Antigen ist ein Gemisch aus Fibrin-Degradationsprodukten und hat deshalb kein definiertes Molekulargewicht. Je nach eingesetztem monoklonalen Antikörper werden deshalb unterschiedliche D-Dimer-Fragmente erfasst. Zudem werden unterschiedliche Einheiten verwendet (u.a. µg/l, FEU (Fibrinogen equivalent units) oder im Universitätsspital Zürich mg/l). Neben den verschiedenen Tests beeinflussen auch die Geräte, an denen die Tests durchgeführt werden (u.a. wegen unterschiedlicher Kalibrierung) die Resultate (2, 13).

In der notfallmedizinischen Praxis kommt dem D-Dimer-Test vor allem im Zusammenhang mit thromboembolischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu. Der Test wird bei Verdacht auf eine VTE durchgeführt. Unter dem Begriff VTE werden die Krankheitsbilder tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie zusammengefasst (14). Es handelt sich dabei um ein schweres Krankheitsbild, das in allen ethnischen Gruppen, in jedem Alter und in beiden Geschlechtern auftreten kann (15). Die Behandlung einer VTE erfordert die therapeutische Antikoagulation entweder mit initial niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin gefolgt von einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder mit neueren direkten oralen Antikoagulantien für mindestens drei Monate (16).

Der D-Dimer-Test spielt in der Diagnostik der VTE eine wichtige Rolle: Ein negatives Testergebnis (d.h. D-Dimere im Normbereich) kann in Verbindung mit einem negativen Prätest-Score eine VTE praktisch ausschliessen (8). Der negativ-prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine Person bei einem negativen Testergebnis auch

tatsächlich gesund ist. Für die meisten vorhandenen Tests gilt eine Konzentration von $<500 \mu\text{g/l}$ D-Dimere im Blut zum Ausschluss einer VTE (17). Andererseits ist ein positives Testergebnis (d.h. eine erhöhte D-Dimer-Konzentration) je nach klinischem Zusammenhang weiter abzuklären, da erhöhte D-Dimere nicht spezifisch für eine VTE sind (18). Abhängig von der klinischen Fragestellung müssen bei D-Dimer-Werten von $\geq 500 \mu\text{g/l}$ weitere Untersuchungen (wie beispielsweise Duplex-Sonographie, CT-Angiographie und Ventilations-/Perfusions-Scan) zum Einsatz kommen (19). Wie bei allen medizinischen Tests gilt der Grundsatz: bei einem Maximum an diagnostischer Aussagekraft sollte die Belastung für den Patienten und die benötigten Ressourcen durch die weiteren Untersuchungen so gering wie möglich gehalten werden.

Aufgrund der geringen Spezifität eines positiven Testergebnisses wurde der Stellenwert des D-Dimer-Tests in der notfallmedizinischen Diagnostik immer wieder kontrovers diskutiert (20, 21). Inzwischen gibt es jedoch einschlägige Leitlinien zur effektiven Anwendung und Interpretation des Tests (14, 22, 23). Die erfolgreiche Strategie um eine VTE zu diagnostizieren setzt sich aus Prüfung der klinischen Wahrscheinlichkeit mittels eines validierten Scores (Wells Score oder Revised Geneva Score (24, 25)), D-Dimer-Bestimmung und Bildgebung zusammen. Zu Beginn des diagnostischen Prozesses sollte neben einer genauen Anamnese mittels Wells Score (24) oder Revised Geneva Score (25) die Vortestwahrscheinlichkeit für eine VTE bestimmt werden. Bei Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für eine VTE kann dann durch Nachweis einer D-Dimer-Konzentration im Normbereich eine VTE mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden. Somit kann auf weitere Bildgebung und auf eine Therapie mittels Antikoagulation verzichtet werden. Pathologische D-Dimer-Resultate machen weitere Untersuchungen mittels Bildgebung notwendig. Bei Patienten mit mittleren und hohen klinischen Wahrscheinlichkeiten muss (unabhängig von den D-Dimeren) ein bildgebendes Verfahren durchgeführt werden (19, 26, 27).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die D-Dimer-Konzentration natürlicherweise im Alter steigt (28). Dadurch ist das Risiko falsch-positiver Resultate bei älteren Patienten deutlich erhöht. Im Jahr 2014 wurde im Journal of the American Medical Association (JAMA) die ADJUST-PE Studie publiziert, die einen altersangepassten Cut-off anstelle des üblichen Cut-offs von $500 \mu\text{g/l}$ vorschlägt, um so die Spezifität des Testes bei älteren Patienten zu erhöhen (29). Der altersangepasste Cut-off berechnet sich bei Personen ab 50 Jahren wie folgt: $\text{Alter} \times 10$ in $\mu\text{g/l}$ (30). Es liess sich zeigen, dass

durch die Anwendung des alters-adjustierten Testes besonders die Spezifität bei Patienten über 70 Jahre verbessert werden kann (29).

Vor diesem Hintergrund wurde der Einsatz des D-Dimer-Testes auf der internistischen Notfallstation des Universitätsspitals Zürich (USZ) zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013 in Bezug auf eine allfällige Altersabhängigkeit der Durchführung, bzw. der Testergebnisse analysiert. Unter der Annahme, dass dieser Test vorzugsweise zum Ausschluss einer VTE dient, war ausserdem das Verhältnis von pathologischen zu normalen Testergebnissen von besonderem Interesse.

4. Material und Methoden

4.1. Setting

Die D-Dimer-Testergebnisse der internistischen Notfalleinheit des Universitätsspitals Zürich (zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013) wurden anonym in Form einer MS-Excel Tabelle von Herrn Dr. med. Jan-Dirk Studt, dem Leiter des Hämostaselabors des USZ, zur Verfügung gestellt. Zusätzlich zur D-Dimer-Konzentration enthielt die Tabelle folgende Informationen: Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten sowie Datum der Messung. Das Universitätsspital Zürich gehört mit 900 Spitalbetten und fast 300'000 Pflēgetagen zu den grössten Spitälern der Schweiz und stellt ein bedeutendes Zentrum dar. Sämtliche Messungen der D-Dimer-Konzentration erfolgten zentral im Hämostaselabor.

4.2. Patienten

Einschlusskriterium in die Analyse war das Vorliegen eines D-Dimer-Testergebnisses, welches zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013 von der internistischen Notfalleinheit angeordnet wurde. Die klinischen Charakteristika individueller Patienten entziehen sich der anonymen Analyse; Doppelbestimmungen der D-Dimere bei einzelnen Patienten sind durch die ausschliessliche Abnahme innerhalb des Notfallsettings unwahrscheinlich. Aufgrund dieser, der Anonymisierung geschuldeten Einschränkungen, gab es keine Anhaltspunkte, einzelne Messwerte von der Datenanalyse auszuschliessen.

4.3. Definitionen

Es wurde analysiert, ob eine allfällige Geschlechts- und/oder Altersabhängigkeit vorliegt, sowohl was den klinischen Einsatz betrifft als auch das Testergebnis, respektive die D-Dimer-Konzentration. Ausserdem wurde die D-Dimer-Konzentration nach verschiedenen Alterskategorien analysiert, bzw. es wurde getestet, wie sich die Anzahl normaler und pathologischer Tests in der Altersgruppe ab 50 Jahre verändert, wenn der in der Literatur vorgeschlagene altersangepasste Cut-off ((Alter in Jahre x 10) in µg/l) (30) retrospektiv bei dem vorliegenden Notfallkollektiv 2013 eingesetzt wird.

4.4. Labor

Die D-Dimer-Tests wurden alle vom Hämostaselabor des Universitätsspitals Zürich unter der Leitung von Dr. Jan-Dirk Studt durchgeführt. Seit Dezember 2010 verwendet das Hämostaselabor des USZ ausnahmslos und ununterbrochen den Test mini VIDAS® von bioMérieux Suisse (Genf). Es handelt sich dabei um einen hoch-sensitiven, vollautomatisierten D-Dimer-Test, der nach dem ELFA-Testprinzip (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) arbeitet. Die biochemischen Prinzipien sind die gleichen wie bei ELISA-Tests, nur liefert der mini VIDAS® bereits innerhalb von 20 Minuten quantitative Resultate, was in einer internistischen Notfalleinheit zu wünschen ist (21). Der Cut-off liegt gemäss Hersteller bei 0.5 mg/l. In der Literatur wird die Konzentration oft mit der Einheit µg/l angegeben, im Universitätsspital Zürich mit der Einheit mg/l. Der Test eignet sich aufgrund seiner hohen Sensitivität (96–97%) und des hohen negativ-prädiktiven Wertes besonders gut zum Ausschluss einer VTE bei niedriger bis mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit (12, 21). Der mini VIDAS® von bioMérieux wurde in verschiedenen Studien genau untersucht: Carrier et. al zeigten in einem systematischen Review aus dem Jahr 2009, dass ein negativer mini VIDAS® kombiniert mit einer geringen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (beurteilt durch den Wells Score oder den Revised Geneva Score) eine VTE in 99.9% (entspricht dem negativen-prädiktiven Wert) ausschliessen kann (12).

4.5. Statistik

Die Daten wurden alle mit dem Programm Microsoft-Excel deskriptiv statistisch analysiert. Bei der D-Dimer-Konzentration wird der Median angegeben, aufgrund der grösseren Stabilität gegenüber Ausreissern (31).

4.6. Ethik

Die Daten wurden vom Hämostaselabor in strikt anonymisierter Form als Excel-Sheet geliefert, so dass zu keinem Zeitpunkt Zugriff auf die elektronischen Krankenakten des USZ oder andere individuelle Patientenidentifikationen bestand. Es war lediglich das Geburtsdatum der Patienten sowie das Geschlecht bekannt. Initialen und allfällige Namen liegen im Excel-Sheet nicht vor. Aufgrund der anonymen Datenerhebung war die Einholung einer Patienteneinwilligung, bzw. eines Ethikvotums nicht möglich, bzw. nicht erforderlich.

5. Resultate

5.1. Patientencharakteristika

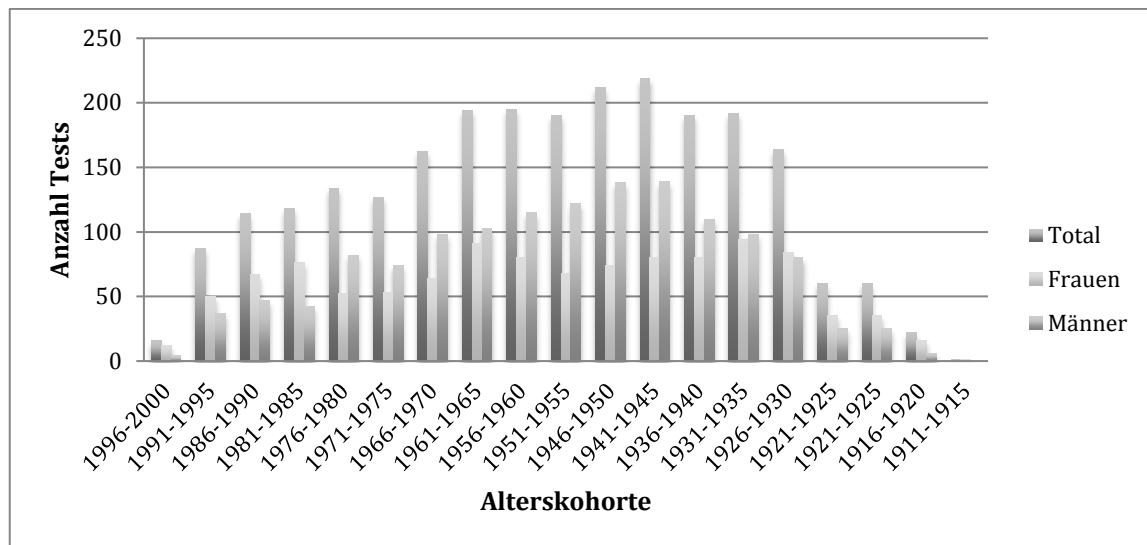
5.1.1 Geschlecht

Im angegebenen Zeitraum wurden 2397 D-Dimer-Bestimmungen auf der internistischen Notfalleinheit durchgeführt. Davon stammten 1320 (55.1%) von Männern und 1077 (44.9%) von Frauen.

5.1.2 Alter

Als Erstes untersuchten wir, wie häufig der D-Dimer-Test in welcher Alterskategorie angewendet wird. Die Geburtsjahrgänge der Patienten, bei denen D-Dimer-Messungen in der Notfalleinheit durchgeführt wurden, lagen zwischen 1913 und 1997. Die untere Grenze von 16 Jahren (Jahrgang 1997) ist dadurch bedingt, dass jüngere Patienten im Kinderspital Zürich und noch nicht im Universitätsspital Zürich behandelt werden. Für die Datenanalyse wurden die D-Dimere nach Jahrgangskohorten geordnet. Jeweils fünf aufeinanderfolgende Jahrgänge wurden zu einer Kohorte zusammengefasst (beispielsweise Jahrgang 1911–1915). Insgesamt ergaben sich dadurch 18 Kohorten. Danach wurde analysiert, wie viele D-Dimer-Tests in den verschiedenen Alterskohorten durchgeführt wurden. Zudem wurden in jeder Kohorte die Anzahl durchgeführter Tests bei Frauen und Männern bestimmt. Mit dieser Analyse wollten wir beurteilen, ob eine Geschlechterabhängigkeit in den unterschiedlichen Alterskohorten vorliegt. Abbildung 1 und Tabelle 1 zeigen die Anzahl durchgeführter D-Dimer-Tests in den einzelnen Kohorten, jeweils aufgeteilt nach Geschlecht.

Abbildung 1. Anzahl durchgeführter D-Dimer-Bestimmungen nach Alterskohorten, aufgeteilt nach Geschlecht.



In dieser Abbildung fällt auf, dass im Jahr 2013 in den jungen Alterskohorten (bis und mit Kohorte 1981–1985) bei jeweils mehr Frauen als Männern eine D-Dimer-Bestimmung erfolgte. In den Patientengruppen mit Alter zwischen 33 und 77 Jahren wurden hingegen tendenziell bei Männern mehr D-Dimer-Bestimmungen durchgeführt als bei Frauen. Bei den ‚älteren‘ Kohorten (ab Jahrgang 1931–1935) ist dann wieder ein Trendwechsel ersichtlich: Es wurden bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich viele Messungen durchgeführt. Bei den noch älteren Patientenkohorten (ab Jahrgang 1921–1925) wurden dann wieder mehr Tests bei Frauen als bei Männern durchgeführt.

Tabelle 1. Anzahl durchgeführter D-Dimer-Bestimmungen nach Alterskohorten und Geschlecht, absolut und in Prozent.

Kohorten	Anzahl Tests			
	absolut	in Prozent	Männer	Frauen
1911-1915	1	0.0004	0 (0%)	1 (100%)
1916-1920	22	0.92%	6 (27.27%)	16 (72.72%)
1921-1925	60	2.50%	25 (41.66%)	35 (58.33%)
1926-1930	164	6.84%	80 (48.78%)	84 (51.21%)
1931-1935	192	8.01%	98 (51.04%)	94 (48.95%)
1936-1940	190	7.93%	110 (57.89%)	80 (42.10%)
1941-1945	219	9.14%	139 (63.47%)	80 (36.52%)
1946-1950	212	8.84%	138 (65.09%)	74 (34.09%)
1951-1955	190	7.93%	122 (64.21%)	68 (35.78%)
1956-1960	195	8.14%	115 (58.97%)	80 (41.02%)
1961-1965	194	8.09%	103 (53.09%)	91 (46.90%)
1966-1970	162	6.76%	98 (60.49%)	64 (39.50%)
1971-1975	127	5.30%	74 (58.26%)	53 (41.73%)
1976-1980	134	5.59%	82 (61.19%)	52 (38.80%)
1981-1985	118	4.92%	42 (35.59%)	76 (64.40%)
1986-1990	114	4.76%	47 (41.22%)	67 (58.77%)
1991-1995	87	3.63%	37 (42.52%)	50 (57.47%)
1996-2000	16	0.67%	4 (25%)	12 (75%)

5.1.3 D-Dimer-Konzentration

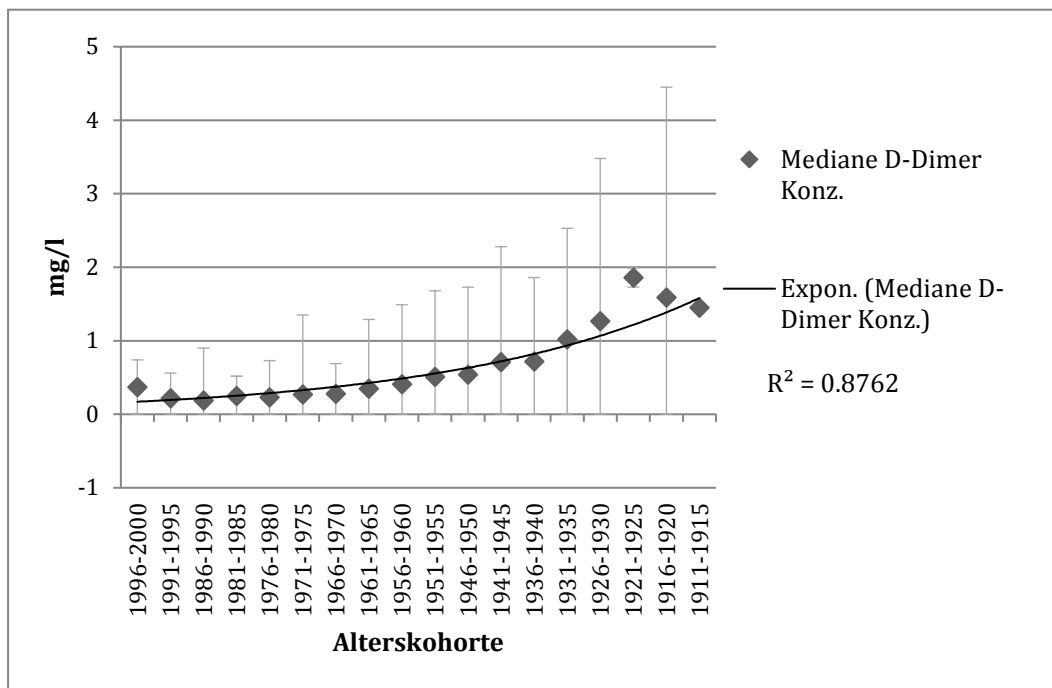
Aus der Literatur ist bekannt, dass die D-Dimer-Konzentrationen im Blut mit dem Alter tendenziell steigen (28). Vor diesem Hintergrund wurde untersucht, ob auch bei den uns vorliegenden Werten eine Altersabhängigkeit der D-Dimer-Konzentration nachweisbar ist. Dafür wurde die mediane D-Dimer-Konzentration der einzelnen Alterskohorten bestimmt, da die Daten eine hohe Streuung haben und der Median stabiler gegenüber Ausreissern ist (31). Der Grund für die grosse Streuung der Werte lässt sich durch die anonymisierten Daten erklären: Da die klinischen Indikationen für die notfallmässige Messung der D-Dimere nicht bekannt waren, gab es keine Handhabe, extreme Messwerte (D-Dimer-Konzentrationen >20 mg/l) auszuschliessen, obwohl solche Konzentrationen eher bei (hämatologischen) Erkrankungen mit disseminierter intravasaler Gerin-

nung (DIC) gemessen werden und untypisch hoch für eine VTE wäre (32). Um die Streuung der Messwerte darzustellen, wurde die mittlere absolute Abweichung des Medianes (engl. mean deviation from the median) berechnet und in der Abbildung graphisch durch Fehlerindikatoren dargestellt. Es ist ersichtlich, dass eine relativ grosse Streuung der D-Dimer-Messwerte vorliegt, die je nach Alterskohorte stark schwankt. Die Ursache lässt sich durch die anonymisierten Daten erklären.

Um den Zusammenhang zwischen Alter und medianer D-Dimer-Konzentration zu beurteilen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Aufgrund der Daten erwies sich eine exponentielle Regression am geeignetsten. Für das Bestimmtheitsmass R^2 ergab sich 0.87. Dies entspricht einem Korrelationskoeffizienten r von 0.93. Das korrigierte Bestimmtheitsmass R^2_{kor} , ergab einen Wert von 0.86, was auf eine positive Korrelation zwischen Alter und D-Dimer-Konzentration hindeutet. In Abbildung 2 ist die mediane D-Dimer-Konzentration der verschiedenen Kohorten ersichtlich. Der exponentielle Zusammenhang wäre noch viel ausgeprägter ohne die medianen Konzentrationen der Kohorten 1911–1915 und 1916–1920. Die relativ niedrigen medianen Konzentrationen in diesen beiden Kohorten dürfen nicht zu stark gewichtet werden, da die Patientenzahl in diesen extremen Alterskohorten vergleichsweise niedrig (1, bzw. 22 Messwerte) ist, was deren Aussagekraft begrenzt.

Die Streuung der Kohorten 1916–1920 und 1926–1930 ist verglichen mit den anderen Kohorten gross. Eine schlüssige Erklärung dafür haben wir nicht wirklich. Eine mögliche Erklärung für die Kohorte 1916–1920 mag sein, dass in dieser Kohorte lediglich 22 Personen eingeschlossen sind. Dagegen spricht jedoch die geringe Streuung in den Kohorten mit Jahrgang 1921–1925 und 1996–2000: In diesen Kohorten sind nur 60, respektive 16 Personen eingeschlossen und dennoch ist die Streuung nicht grösser als in den Kohorten mit mehr eingeschlossenen Personen. Ebenfalls gegen die Erklärung ‚kleine Kohorte, grosse Streuung‘ spricht die grosse Streuung in der Kohorte 1926–1930 (grosse Kohorte mit 164 eingeschlossenen Patienten).

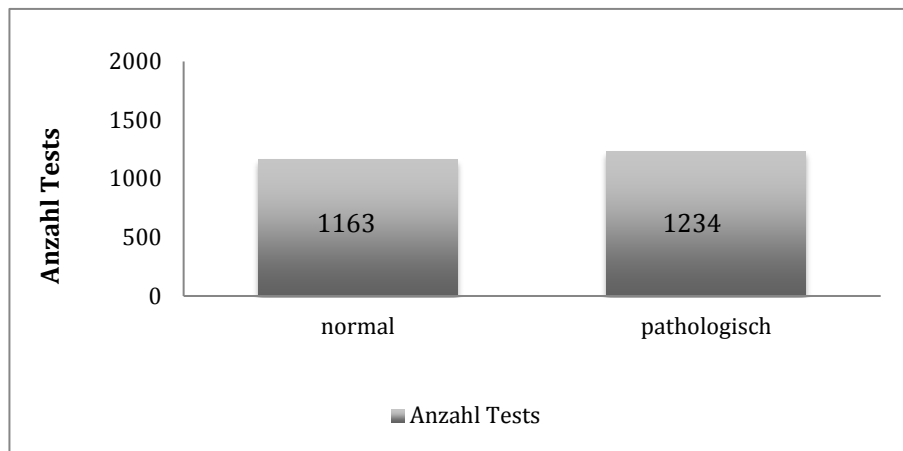
Abbildung 2. Mediane D-Dimer-Konzentration (in mg/l) der Kohorten.



5.1.4 Anzahl normaler und pathologischer Testergebnisse

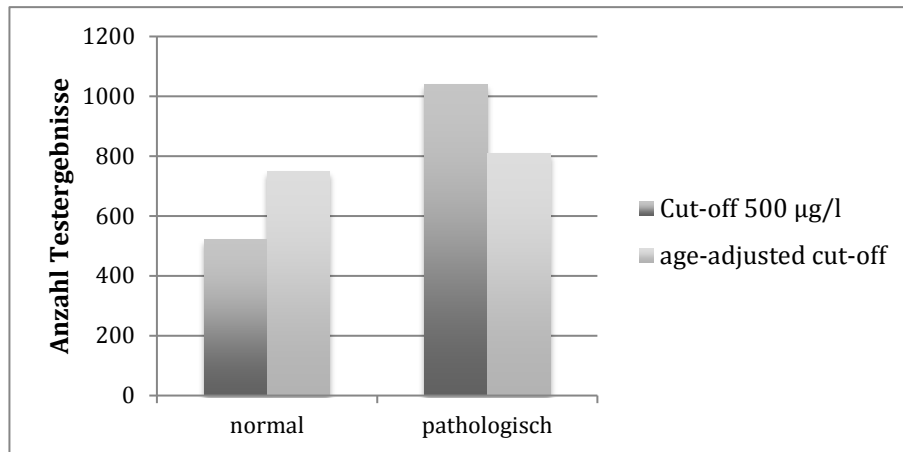
Wenn der D-Dimer-Test in der Notfalldiagnostik überwiegend zum Ausschluss einer VTE eingesetzt wird, sollte sich dies im Verhältnis zwischen normalen und pathologischen Testergebnissen niederschlagen (8). Zur Definition normaler und pathologischer Testergebnisse wurde der übliche Cut-off-Wert von 0.5 mg/l verwendet. Dabei gelten alle Testergebnisse mit einem D-Dimer-Wert von <0.5 mg/l als normal und alle Testergebnisse mit einem Wert von ≥ 0.5 mg/l als pathologisch. Von den 2397 D-Dimer-Tests, die im Jahr 2013 auf der internistischen Notfalleinheit des USZ durchgeführt wurden, waren 1234 (51.5%) pathologisch (d.h. D-Dimere ≥ 0.5 mg/l) und 1163 (48.5%) normal (d.h. D-Dimere <0.5 mg/l).

Abbildung 3. Anzahl normaler und pathologischer D-Dimer-Tests im Jahr 2013 mit Cut-off 0.5 mg/l.



Zur Auswertung der Messergebnisse mit dem vorgeschlagenen alters-adjustierten Cut-off-Wert bei Patienten ab 50 Jahren (29), wurde bei Patienten mit Jahrgang 1963 und älter eine alters-adjustierte Cut-off-Konzentration berechnet (nach der Formel "Alter x 10="Cut-off"-D-Dimer-Konzentration in $\mu\text{g/l}$ "(30)). Im Jahr 2013 wurden auf der internistischen Notfalleinheit des Universitätsspitals Zürich insgesamt 1560 D-Dimer-Messungen bei Personen mit Jahrgang 1963 und älter durchgeführt. Mit dem gebräuchlichen Cut-off-Wert von 0.5 mg/l waren von den 1560 durchgeführten Tests 1040 (66.7%) pathologisch und 520 (33.3%) normal. Wenn die gleichen Daten mit dem jeweils altersabhängigen Cut-off ausgewertet wurden, waren lediglich 810 Testergebnisse (51.9%) pathologisch und 750 (48.1%) normal. Diese Auswertung ergab, dass in unserem Datensatz 230 Resultate, die vorher als pathologisch galten, nun im Normbereich liegen, so dass bei korrektem Einsatz des Tests im Rahmen der VTE-Diagnostik bei 230 (14.7%) Patienten weitere Untersuchungen hätten vermieden werden können. Abbildung 4 zeigt das unterschiedliche Verhältnis zwischen Anzahl normaler und pathologischer Testergebnisse, je nachdem ob der übliche Cut-off-Wert von 0.5 mg/l oder der alters-adjustierte Cut-off eingesetzt wird.

Abbildung 4. Unterschied in der Anzahl normaler und pathologischer Testergebnisse, je nachdem ob Einsatz des üblichen Cut-offs von 0.5 mg/l oder Einsatz des alters-adjustierten Cut-offs (Alter x 10=Cut-off-D-Dimer-Konzentration in $\mu\text{g/l}$ (30)).



6. Diskussion

6.1. Hauptergebnisse

6.1.1 Altersabhängigkeit

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die D-Dimer-Messungen von 2397 Personen (1320 Männer und 1077 Frauen) analysiert. Es wurden alle D-Dimer-Messwerte des Jahres 2013 der internistischen Notfalleinheit des USZ eingeschlossen. Die Daten belegen, dass auch auf der internistischen Notfallstation des USZ beim Einsatz des D-Dimer-Testes eine Altersabhängigkeit der D-Dimer-Konzentration vorliegt. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, nimmt die mediane D-Dimer-Konzentration mit dem Alter zu, wobei dieser Konzentrationsanstieg ab dem 50. Lebensjahr besonders ausgeprägt ist.

Die Altersabhängigkeit der D-Dimer-Konzentration in dieser Arbeit steht im Einklang mit diversen Studien (28, 33, 34). Die Altersabhängigkeit des D-Dimer-Wertes bewirkt, dass die Spezifität des Testes bei älteren Patienten massiv abnimmt. In einer retrospektiven Studie von Harper et. al. aus dem Jahr 2007 mit über 6000 eingeschlossenen Patienten wurde deutlich gezeigt, dass die D-Dimer-Konzentration mit zunehmendem Alter steigt. In dieser Studie lag die mediane Konzentration bei Patienten <40 Jahren bei 294 ng/ml, bei den Patienten zwischen 40–60 Jahren bei 387 ng/ml, bei den Patienten zwischen 60–80 Jahren bei 854 ng/ml und bei Patienten >80 Jahren bei 1397 ng/ml (34). Die Resultate unserer Arbeit widerspiegeln diese Ergebnisse: Bis zur Alterskohorte 1966–1971 (d.h. Patientenalter 42–47 Jahre) verläuft die Kurve relativ konstant, ab ca. dem 50. Lebensjahr nimmt die mediane D-Dimer-Konzentration mit jeder Alterskohorte deutlich zu. Die Ursache der steigenden D-Dimer-Konzentration im Alter ist bis jetzt nicht vollständig geklärt – am ehesten liegt eine multifaktorielle Genese vor, nicht zuletzt wegen den im Alter zunehmenden Begleiterkrankungen (28, 34).

Bereits im Jahr 2001 zeigten Righini et. al., dass die Spezifität des ELISA D-Dimer-Testes bei einem Cut-off-Wert von 500 µg/l für Patienten >80 Jahre weniger als 5% beträgt (bei Personen <40 Jahre liegt sie bei über 60%) (28, 35). Die Autoren diskutierten, dass bei älteren Patienten eine Anpassung des Cut-off-Wertes erfolgen soll, um so die Spezifität des Testes in dieser Altersgruppe zu erhöhen. Der Versuch einen fixen, neuen Cut-off-Wert für ältere Patienten zu definieren, resultierte zwar in einer grösseren Spezifität, allerdings auch in einer Zunahme an falsch-negativen Ergebnissen. Die hö-

here Spezifität wurde somit mit einem Verlust an Sicherheit (des Testes) bezahlt. Eine Limitation jener Studie ist, dass keinerlei Stratifikation bezüglich klinischer Wahrscheinlichkeit für eine VTE erfolgte (d.h. keinerlei Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit mittels Scores) (35).

Den Vorschlag einen alters-adjustierten Cut-off-Wert zu verwenden, wurde das erste Mal 2010 von Douma et. al. im British Medical Journal präsentiert (30). Mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven und linearen Regressionsanalysen für jede Altersgruppe wurde der alters-adjustierte Cut-off-Wert definiert ($\text{Alter} \times 10 = \text{Cut-off in } \mu\text{g/l}$). Dieser vorgeschlagene altersabhängige Cut-off Wert ist nicht nur leicht zu merken und einfach auszurechnen (Multiplikation des Alters mit Faktor 10), sondern er konnte inzwischen mehrfach validiert werden: In einer grossen retrospektiven Studie mit über 5000 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Spezifität des D-Dimer-Testes bei Patienten >50 Jahre bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes deutlich erhöht werden kann, ohne dass es zur Zunahme von falsch-negativen Ergebnissen kommt. Die Sicherheit des Testes bleibt somit gewährleistet (30). Diese Aussage wurde durch die prospektive ADJUST-PE Studie, publiziert im JAMA im Jahr 2014, bestärkt, indem sich an 3000 Patienten der Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes bei einem follow-up von 3-Monaten im klinischen Einsatz bewährt hat (29). Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr eine Umstellung vom fixen Cut-off Wert auf den altersabhängigen Schwellenwert vorteilhaft wegen der Vermeidung unnötiger bildgebender Untersuchungen oder gar Antikoagulationsbehandlungen (29).

6.1.2 Verhältnis normaler versus pathologischer Ergebnisse

Ein weiteres wichtiges Resultat dieser Arbeit ist das unterschiedliche Verhältnis normaler und pathologischer Testergebnisse, je nachdem ob der konventionelle Cut-off-Wert von 500 $\mu\text{g/l}$ oder der alters-adjustierte Cut-off, berechnet nach der Formel " $\text{Alter} \times 10 = \text{Cut-off-D-Dimer-Konzentration in } \mu\text{g/l}$ " (30), verwendet wird. Da der D-Dimer-Test in der Notfalldiagnostik hauptsächlich zum Ausschluss einer VTE eingesetzt werden soll, müssten bei korrektem Einsatz des D-Dimer-Testes mehr normale D-Dimer-Konzentrationen als pathologische Konzentrationen gemessen werden. Allerdings ist es aufgrund der anonymisierten Daten unmöglich zu sagen, was die jeweilige Indikation des D-Dimer-Testes war. In Abbildung 4 ist das unterschiedliche Verhältnis je nach verwendetem Cut-off graphisch dargestellt. Von den insgesamt 1560 D-Dimer-Bestimmungen, die im Jahr 2013 auf der internistischen Notfallstation des USZ bei Per-

sonen mit Alter ≥ 50 Jahren durchgeführt wurden, waren mit dem konventionellen Cut-off von 0.5 mg/l 1040 (66.7%) pathologisch und 520 (33.3%) normal. Bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes waren hingegen lediglich 810 (51.9%) Testergebnisse pathologisch und ganze 750 (48.1%) Ergebnisse lagen im normalen Bereich. Der Anteil an normalen Testergebnissen war somit bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-offs 14.7% grösser. Dieser Unterschied entspricht 230 Ergebnissen, die bei Verwendung des alters-adjustierten Cut-off-Wertes im Normbereich liegen und bei Einsatz des normalen Cut-off-Wertes im pathologischen Bereich liegen. Somit könnten unter Annahme, dass der D-Dimer-Test lediglich zum Ausschluss einer VTE eingesetzt worden war, bei 230 Personen ab 50 Jahren weitere, eventuell belastende Untersuchungen und eine potentiell gefährliche Antikoagulation (bis zum sicheren Ausschluss einer VTE) verhindert werden. In der Literatur sehen die Zahlen diesbezüglich wie folgt aus: Bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes war der Anteil an normalen (negativen) Testergebnisse um 18.2% grösser. Je älter die Patienten sind, umso mehr steigt dieser Anteil an: Bei den Patienten ab 50 Jahren war der Anteil an negativen Resultaten bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes fast um einen Drittel grösser, bei Patienten über 70 Jahren war der Anteil sogar fast doppelt so gross (30).

Gemäss aktueller Literatur ist der alters-adjustierte Grenzwert besonderes bei Patienten ab 75 Jahren von grosser Bedeutung (29). In Anbetracht dieser Tatsache analysierten wir die Daten der Patienten ab 75 Jahren noch gesondert. Es wurden insgesamt 539 D-Dimer-Bestimmungen in dieser Altersgruppe im Jahr 2013 auf der internistischen Notfallstation des USZ durchgeführt. Davon lagen bei Einsatz des konventionellen Cut-off-Wertes lediglich 40 Resultate im Normbereich (D-Dimere $< 500 \mu\text{g/l}$). Dies bedeutet, dass nur bei 7.4% eine VTE aufgrund des D-Dimer-Testes ausgeschlossen werden konnte oder in anderen Worten ausgedrückt, nur in 1 von 13 Patienten. Dieselbe Auswertung mit dem alters-adjustierten Cut-off ergab 159 normale Tests, d.h. 29.5% der Ergebnisse lagen im Normbereich. Somit könnte mit dem alters-adjustierten Cut-off bei 1 von 3.4 Patienten eine VTE aufgrund des D-Dimer-Tests ausgeschlossen werden. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Zahlen der ADJUST-PE Studie: Bei Verwendung des konventionellen Cut-off-Wertes lagen 6.4% der Testergebnisse der Patienten > 75 Jahren im normalen Bereich (d.h. $< 500 \mu\text{g/l}$), bei Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes lagen 29.7% der Testergebnisse dieser Altersgruppe im Normbereich (29).

6.1.3 Geschlechterverhältnis

Auf der Notfalleinheit des USZ wurden im Jahr 2013 insgesamt ungefähr gleich viele D-Dimer-Tests bei Männern wie bei Frauen durchgeführt (55.1% vs. 44.9%). Interessant ist, wie sich das Geschlechterverhältnis in den unterschiedlichen Alterskohorten niederschlägt. In den sehr jungen Kohorten (bis und mit Kohorte 1981–1985, entspricht einem Alter von 28–32 Jahren) wurden jeweils mehr D-Dimer-Bestimmungen bei Frauen als bei Männern durchgeführt, in den mittleren Kohorten jeweils mehr Tests bei Männern und in den alten Kohorten wieder mehr bei Frauen. Unter der Annahme, dass die D-Dimer-Bestimmung zum Ausschluss einer VTE eingesetzt wird, kann daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass je nach Alter die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VTE bei Männern und Frauen unterschiedlich häufig ist. Eine Arbeit aus Deutschland von Moysidis et. al, die das Auftreten von Lungenembolien bei jungen Erwachsenen untersuchte, beschreibt genau das gleiche Phänomen, das in unserer Analyse gesehen werden kann: Bis zum Alter von 32–33 Jahren treten Lungenembolien häufiger bei Frauen auf, danach holen die Männer auf und machen die Mehrheit aus (36). Der gleiche Trend kann bei tiefen Beinvenenthrombosen gesehen werden. Im Alter von 12–13 Jahren beginnt beim weiblichen Geschlecht eine starke Zunahme. Diese Zunahme lässt sich mit dem Beginn der Menarche erklären (medianes Alter mit 12.8 Jahren (37)). Warum das männliche Geschlecht im Alter von 32–33 Jahren aufholt, bleibt unklar (36). Allgemein wird in der Literatur der Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz einer VTE kontrovers beschrieben. Bekannt ist, dass Hormontherapien, eine Schwangerschaft und das Wochenbett das Risiko für eine VTE bei Frauen erhöhen (38). Ebenfalls bekannt ist, dass hormonelle Antikonzeptiva das Risiko für eine VTE bei Frauen erhöhen. Das Risiko ist je nach verwendetem Östrogen mehr oder weniger stark erhöht (39). Wenn man diese Risikofaktoren jedoch beiseite lässt, ist die Datenlage weniger eindeutig: In einer von Andreou et. al veröffentlichten, retrospektiven Studie war die Prävalenz für eine VTE bei Männern höher als bei Frauen (40). Robert-Ebadi et. al zeigten in ihrer im Jahr 2010 publizierten Arbeit, dass die Prävalenz für Lungenembolien in beiden Geschlechtern gleich gross ist. Allerdings haben Männer öfters Lungenembolien, die mit einer tiefen Beinvenenthrombose assoziiert sind (41). Das Rezidivrisiko ist hingegen bei Männern und Frauen unterschiedlich gross: Bereits im Jahr 2004 zeigten Kyrle et. al, dass Männer öfters unter Rezidiven leiden als Frauen (42). Silverstein et. al publizierten im Jahr 1998 eine Studie, die zeigte, dass die Inzidenz einer VTE mit dem Alter ansteigt und zwar bei Männern verhältnismässig mehr als bei Frauen

(43). Im Jahr 2011 führten Tormene et. al eine Review Arbeit bezüglich ‚Geschlecht und Risiko für VTE‘ durch (44). Sie zeigten, dass das Geschlecht nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine VTE angesehen werden kann. Die bisherigen epidemiologischen Erkenntnisse deuten jedoch an, dass Männer ein höheres Risiko für erstmalige und auch für rezidivierende Lungenembolien haben. Die Autoren der Review Arbeit schlagen allerdings vor, dass in zukünftigen Studien zwischen erstmaligen und rezidivierenden VTE, hormonell bedingten VTE und dem Alter der eingeschlossenen Patienten unterschieden werden sollte, um den Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz/Prävalenz einer VTE genauer zu untersuchen (44).

6.2. Stärken und Limitationen der Studie

In dieser retrospektiven Analyse wurden 2397 D-Dimer-Messungen eingeschlossen und ausgewertet. Die retrospektive Untersuchung aller D-Dimer Tests, welche innerhalb eines Jahres von den Ärzten der Notfalleinheit des USZ angeordnet und im Hämostaselabor des USZ durchgeführt wurden, spiegelt reale Bedingungen wieder. Auswahlartefakte sind somit ausgeschlossen. Die untersuchte Zeitspanne von 01.01.2013 bis 31.12.2013 ist repräsentativ, da innerhalb dieses Jahres keine Änderungen in der Analytik oder in den klinikinternen Vorgaben zum Einsatz des D-Dimer Tests vorgenommen wurden. Stichprobenartige Auswertungen der Jahre 2011 und 2012, die vergleichbare Ergebnisse für den Einsatz des D-Dimer-Tests in der Notfalldiagnostik des USZ ergaben, bestätigen dies.

Die Hauptlimitation der Studie liegt an der fehlenden Korrelationsmöglichkeit mit klinischen Diagnosen infolge der strikten Anonymisierung des Datensatzes, so dass die klinischen Charakteristika der Patienten nicht bekannt waren. Deshalb ist wahrscheinlich, dass auch Patienten mit relevanten Komorbiditäten, die grossen Einfluss auf die D-Dimer-Konzentration haben, eingeschlossen wurden. Beispiele dafür sind Schwangere sowie Patienten mit bestimmten onkologischen und hämatologischen Erkrankungen, Sepsis oder Gefässdissektionen (45). Eine weitere Limitation der Studie, die grossen Einfluss auf die mediane D-Dimer-Konzentration hat, ist die unbekannte Indikation des Testes. Aufgrund der anonymisierten Daten wissen wir nicht, ob der Test tatsächlich zum Ausschluss einer VTE durchgeführt wurde. Es gibt auch andere Indikationen um D-Dimere zu bestimmen. Dazu gehört u.a. der Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (46). Wir kennen daher weder die Vortestwahrscheinlichkeit und den Verlauf der Erkrankung noch die Konsequenzen des Testergebnisses auf die weitere Diagnos-

tik und Therapie. Dennoch lässt sich ein Bezug dieser Analyse zum klinischen Alltag herstellen, indem der Einsatz des D-Dimer-Testes auf der internistischen Notfallstation des USZ während eines Jahres erfasst und mit den genannten Einschränkungen analysiert wird. Auch wenn aufgrund der Anonymisierung keine direkte klinische Korrelation und Implikation für die Praxis möglich ist, konnten folgende Befunde der Literatur unter „real world“ Bedingungen der Notfallstation bestätigt werden: Es liegt eine Altersabhängigkeit der D-Dimer-Konzentration im Blut vor und somit zeigt diese, dass durchaus Potential für den Einsatz des alters-adjustierten Cut-off-Wertes auf der internistischen Notfallstation des USZ vorhanden ist. Ob sich der Einsatz in der Praxis wirklich bewähren würde, muss in weiteren Arbeiten genau untersucht werden.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Masterarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt meinen Dank Herrn Prof. Dr. med. Christlieb Haller, der meine Arbeit betreut hat. Seine hilfreichen Anregungen, die konstruktive Kritik und kontinuierliche Motivation haben zu einem grossen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jan-Dirk Studt bedanken, der mir die Daten für diese Arbeit zur Verfügung gestellt hat und mich mit wertvollen Tipps unterstützt hat.

8. Literaturverzeichnis

1. Gaffney PJ. Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. *Clin Chim Acta*. 1975;65(1):109-15.
2. Barthels M, Albans S. Das Gerinnungskompandium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. Stuttgart: Thieme; 2013.
3. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci*. 2000;13(4):239-45.
4. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, Kroger K, von Birgelen C, Schmermund A, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):804-9.
5. Kang J, Kambayashi J, Sakon M, Tsujinaka T, Mori T. Postoperative changes in hemostasis analyzed by the serial determination of fibrinopeptides and D-dimer. *Jpn J Surg*. 1989;19(3):262-8.
6. Schutgens RE, Haas FJ, Ruven HJ, Spannagl M, Horn K, Biesma DH. No influence of heparin plasma and other (pre)analytic variables on D-dimer determinations. *Clin Chem*. 2002;48(9):1611-3.
7. Vukovich TC, Hamwi A, Bieglmayer C. D-dimer testing within the routine clinical chemistry profile. *Clin Chem*. 1998;44(7):1557-8.
8. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):688-94.
9. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
10. Kelly J, Hunt BJ. A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest*. 2003;124(3):1116-9.
11. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296-304.
12. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):886-92.
13. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003;20(4):319-25.
14. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2014 2014-11-14 00:00:00. 3033-73 p.
15. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S495-501.
16. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):48s-52s.

17. Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, Mason S, Morris F. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. Qjm. 2005;98(7):513-27.

18. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013;18(2):129-38.

19. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:457-63.

20. Bayes HK, O'Dowd CA, Glassford NJ, McKay A, Davidson S. D-dimer assays--a help or hindrance in suspected pulmonary thromboembolism assessment? J Postgrad Med. 2011;57(2):109-14.

21. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. Clin Chem. 2004;50(7):1136-47.

22. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2015 2015-04-20 00:00:00.

23. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):1043-66.

24. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129(12):997-1005.

25. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144(3):165-71.

26. Konstantinides S. Diagnostik und Therapie der Lungenembolie. Vasa. 2006;35(3):135-46.

27. Hach-Wunderle V. Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT). Vasa. 2005;34(0-66):5-13.

28. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med. 2000;109(5):357-61.

29. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014;311(11):1117-24.

30. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ. 2010;340:c1475.

31. Lange S, Bender R. Median oder Mittelwert? Dtsch Med Wochenschau. 2007;132:e1 - e2.

32. Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(1):101-7.
33. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(1):50-9.
34. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J.* 2007;37(9):607-13.
35. Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost.* 85. Germany2001. p. 744.
36. Moysidis T, Kroger K, Moerschel C, Santosa F, Grochenig E. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the Federal Statistical Office. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(6):511-5.
37. Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Gruters A, et al. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(1):107-13.
38. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
39. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1965-76.
40. Andreou ER, Koru-Sengul T, Linkins L, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Differences in clinical presentation of deep vein thrombosis in men and women. *J Thromb Haemost.* 2008;6(10):1713-9.
41. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):693-8.
42. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2558-63.
43. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.
44. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(3):193-8.
45. Ziegler T, Murzik M, Schau A, Winkler C, Funfstuck R. [Interpretation of increased D-dimer values]. *Hamostaseologie.* 2004;24(2):144-6.
46. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):657-66.

9. Lebenslauf

Name, Vorname: Abgottspon, Désirée

Geschlecht: weiblich

Geburtsdatum: 27.06.1991

Heimatort und Kanton: Winterthur ZH

Ausbildung: 08/1998 – 07/2004 Schulhaus Tägemoos, Winterthur
08/2004 – 08/2010 Kantonsschule Rychenberg, Winterthur,
Ausbildungsgang "Zweisprachige Maturität" (deutsch – eng-
lisch) mit Schwerpunkt Spanisch
09/2011 – 07/2017 Universität Zürich: Studium der Human-
medizin, voraussichtlicher Abschluss Sommer 2017

10. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Humanmedizin

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

D-Dimere in der internistischen Notfalldiagnostik

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Masterarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum:

Name: Abgottspon

Vorname: Désirée

Unterschrift:*nur auf Printversion erforderlich*

* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.

